

COMMENT JE TRAITE ...

Un cancer du pancréas avancé

M. POLUS, G. JERUSALEM, B. SAUTOIS, R.M. SILVESTRE, G. FILLET (1)

RÉSUMÉ : La médiane de survie du cancer du pancréas métastatique est à peine de trois mois. La chimiothérapie n'a, à ce stade, qu'un but palliatif. Le traitement antitumoral a montré un intérêt par rapport aux meilleurs soins palliatifs, tant en termes de qualité de vie que de survie globale. Toutefois, les meilleurs schémas de traitement sont encore à définir, dans une maladie peu chimio-sensible et fatale à très court terme.

INTRODUCTION

L'adénocarcinome du pancréas métastatique a un pronostic redoutable. La médiane de survie est d'environ trois mois (1).

L'état général des patients est souvent précaire. L'amaigrissement et la douleur sont à l'avant-plan. Fréquemment, la maladie est rapidement progressive. Les traitements symptomatiques, et en particulier antalgiques, sont dès lors une priorité dès la prise en charge initiale.

Le traitement antitumoral par chimiothérapie fait partie des choix thérapeutiques.

L'évaluation des réponses à la chimiothérapie est parfois difficile. C'est le cas des masses pancréatiques localement évoluées ou de la carcinose péritonéale qui n'a généralement qu'une faible traduction sur l'imagerie standard. Les méthodologies d'évaluation des réponses à la chimiothérapie dans les essais cliniques ont été pendant longtemps suboptimales.

Depuis la fin des années 1990, de nouveaux critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides au traitement ont été publiés à l'initiative du groupe de travail RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (2). Les études les plus récentes appliquent ces méthodes d'évaluation modernes et montrent donc un reflet plus réaliste de l'efficacité de la chimiothérapie.

Dans ce domaine, seules les études randomisées contrôlées de phase III sur un grand nombre de malades peuvent modifier nos pratiques médicales. Ces études testent un traitement expérimental par rapport au traitement standard de référence. Les critères principaux étudiés par ces essais sont souvent la survie globale et la survie sans progression ou sans symptômes. Dans le cancer du pancréas, le bénéfice clinique a été également le critère principal étudié, notamment dans les essais thérapeutiques avec la gemcitabine, un analogue nucléotidique actif dans cette maladie.

HOW I TREAT AN ADVANCED PANCREATIC CANCER

SUMMARY : Median survival of advanced pancreatic cancer is about three months. Unfortunately, chemotherapy is not a curative approach. Chemotherapy improves the quality of life and overall survival compared to best supportive care. Nevertheless, as the overall survival remains disappointing, clinical research must ongoing to define better treatment regimen.

KEYWORDS : *Advanced pancreatic cancer - Metastases - Chemotherapy - Randomised trials - Palliative treatment*

Les études de phase II portent généralement sur un plus faible nombre de malades. Le but principal de ces études est l'évaluation du taux de réponse objective à la chimiothérapie. Les essais cliniques de phase II en cancérologie ont pour objectif de déterminer si un nouveau traitement a une activité antitumorale suffisante pour justifier d'entreprendre des essais ultérieurs. Dans le cancer du pancréas, de nombreux schémas d'association de drogues ont été ou font l'objet de tels essais.

Nous présenterons les données actuelles en axant préférentiellement la discussion sur les essais randomisés contrôlés de phase III. Ces études montrent, sans biais, l'avantage d'une stratégie thérapeutique sur une autre. Nous donnerons également un aperçu des études de phase II avec la gemcitabine qui semblent les plus prometteuses.

FAUT-IL TRAITER UN CANCER DU PANCRÉAS AVANCÉ ?

La question est légitime au vu du pronostic redoutable à court terme de la maladie.

Cinq essais randomisés de chimiothérapie *versus* les meilleurs soins palliatifs ont été publiés dans la littérature (3-7). Trois de ces essais mettent en évidence un avantage significatif de la chimiothérapie en termes de survie (tableau I).

L'essai de Glimelius et coll. démontre également un avantage en qualité de vie en faveur du groupe traité par la chimiothérapie (7).

Il apparaît dès lors légitime de proposer la chimiothérapie aux patients dont l'état général le permet.

QUEL EST LE TRAITEMENT STANDARD DE CHIMIOTHÉRAPIE ACTUEL ?

Pendant longtemps le 5-fluoro-uracile (5-FU) a été la seule drogue de référence dans le traitement de l'adénocarcinome du pancréas.

(1) Service d'Oncologie médicale, CHU, Sart Tilman.

TABLEAU I. ESSAIS RANDOMISÉS DE CHIMIOTHÉRAPIE *VERSUS* MEILLEURS SOINS PALLIATIFS.

Auteurs	Référence	Protocole	n	Réponse objective	Survie (mois)	
Mallinson et coll. (1980)	(5)	pas de traitement	19	-	3	p<0,001
		5FU+MTX+VCR+CPM puis 5FU+MMC	21	-	11	
Frey et coll. (1981)	(3)	pas de traitement	87	-	4	NS
		5FU+CCNU	65	6%	3	
Andersen et coll. (1981)	(4)	pas de traitement	20	-	3.4	NS
		5-FU+BCNU	23	-	3.2	
Palmer et coll. (1994)	(6)	pas de traitement	20	-	4	p=0,05
		5FU+ADR+MMC	23	-	8	
Glimelius et coll. (1996)	(7)	pas de traitement	9	-	2,5	p=0,05
		5FU+AF ou 5FU+VP16+AF	24	3%	6	

TABLEAU II. MONO-CHIMIOTHÉRAPIE *VERSUS* POLY-CHIMIOTHÉRAPIES À BASE DE 5-FU.

Auteurs	Référence	Protocole	n	Réponse objective	Survie (mois)	
Kovach et coll. (1974)	(8)	5FU	31	16%	6	NS
		BCNU	21	0%	6	
		5FU+BCNU	30	33%	6	
Moertel et coll. (1979)	(9)	5FU	89	6%	5	NS
		5FU+STZ	87	-	4	
Cullinan et coll. (1985)	(10)	5FU	11	36%	5	NS
		5FU+ADR	10	30%	5	
		5FU+ADR+MMC	13	8%	4	
Cullinan et coll. (1990)	(11)	5FU	64	7%	3	NS
		5FU+ADR+CDDP	59	15%	3	
		5FU+MTX+VCR+CPM puis 5FU+MMC	61	21%	4	
Rougier et coll. (1999)	(12)	5FU	103	0%	9% à 1 an	p=0.08 NS
		5FU+CDDP	104	12%	17% à 1 an	

Les études randomisées publiées actuellement n'ont pas clairement démontré d'avantages des polychimiothérapies à base de 5-FU sur les monochimiothérapies (tableau II).

De plus, les toxicités des traitements associant plusieurs drogues de chimiothérapie sont nettement plus marquées.

L'étude randomisée de Burris et coll. (13) comparait en première ligne de traitement le 5-FU à la gemcitabine. La gemcitabine a montré sa supériorité en termes de survie et de bénéfice clinique (tableau III). Depuis la publication de cet essai, la gemcitabine seule en mono- thérapie est le traitement de référence du cancer du pancréas avancé.

L'association gemcitabine + 5-FU n'apporte pas de bénéfice supplémentaire. Deux essais récents de phase III, présentés au dernier congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO 2001), n'ont pas montré d'avantages de cette association (14, 15).

D'autres drogues sont potentiellement intéressantes : les sels de platine (cisplatine, oxaliplatine), les taxanes (docétaxel), l'irinotécan ou le raltitrexed.

Les études de phase II randomisées ou non associant la gemcitabine, drogue de référence, à

TABLEAU III. GEMCITABINE *VERSUS* 5-FLUORO-URACILE (5-FU) EN 1^{ère} LIGNE DE TRAITEMENT DANS LE CANCER DU PANCRÉAS AVANCÉ.

	Gemcitabine n=63	5-FU n=63	p
Bénéfice clinique	23.8%	4.8%	0.0022
Survie médiane	5.65 mois	4.41 mois	0.0025
Survie à 1 an	18%	2%	

l'une ou l'autre de ces molécules montrent des résultats encourageants au niveau de la réponse tumorale (tableau IV).

Parmi ces essais, deux d'entre eux vont passer en phase III dont l'association gemcitabine-oxaliplatine (Gemox) à l'initiative de la Fédération Nationale Française des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), et l'association gemcitabine-taxotère sous l'égide du groupe digestif de l'European Organization For Research and Treatment of Cancer (EORTC GI group). Le bras de référence de ces essais sera la gemcitabine seule.

Les polychimiothérapies avec 3 ou 4 drogues ne démontrent pas d'avantages supplémentaires dans les études de faisabilité de phase II. Le bénéfice en termes de taux de réponse est supplanté par la toxicité parfois rédhitoire de ces associations (28, 29).

TABLEAU IV. ESSAIS DE PHASE II ASSOCIANT GEMCITABINE (GEM) ET UNE AUTRE DROGUE.

Schéma	Références	Réponse objective	Survie médiane
Gem-Cisplatine	(16,17,18,19,20,21)	30% (11.4-52.4%)	8,6 mois (7,1-11 mois)
Gem-Oxaliplatine	(22)	28%	5,25 mois
Gem-Irinotécan	(23,24,25)	20% (15-25%)	-
Gem-Docétaxel	(26)	17%	6 mois
Gem-Raltitrexed	(27)	29,4%	7,5 mois

La vaccination anti-tumorale ou les drogues dirigées contre les nouvelles cibles (facteur anti-angiogénèse, inhibiteurs des tyrosines kinases, anti-EGFR, Herceptine...) sont de nouvelles stratégies. Les résultats de ces études sont encore préliminaires, mais offrent certains espoirs (30-34).

CONCLUSION

La gemcitabine seule reste le traitement standard de référence du cancer du pancréas métastatique. Par rapport au 5-FU qui a été pendant longtemps la seule drogue disponible, la gemcitabine montre un net bénéfice clinique. Le gain en survie est également statistiquement significatif, mais reste modeste (5 semaines en survie médiane). Le profil de toxicité de ce schéma de traitement est toutefois favorable.

Les études de phase II de poly-chimiothérapies associant deux drogues dont la gemcitabine sont prometteuses. Leurs résultats doivent être confirmés dans les études randomisées et contrôlées de phase III actuellement en cours ou en voie d'activation.

Les médicaments agissant sur les nouvelles cibles sont en cours d'évaluation, souvent en combinaison avec les agents de chimiothérapie classiques.

Il est important de participer à ces essais et d'inclure le plus grand nombre de malades.

Dans l'approche thérapeutique du cancer du pancréas avancé, nous devons rester prudents et nos impressions cliniques doivent être confirmées par le résultat des grands essais thérapeutiques. En effet, les risques toxiques potentiels des traitements doivent être mis en balance avec les bénéfices en terme de réponse anti-tumorale, d'amélioration de survie et de qualité de vie. Nos pratiques doivent donc être validées à la lumière des données de ces études. Pour ces raisons, nous privilégions au CHU la participation aux essais cliniques de qualité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Evans DB, Abbruzzese JL, Rich TA.— Cancer of the pancreas, in De Vita VT Jr, Helman S, Rosenberg SA, *Cancer : principles and practice of oncology* (5^eed). Lippincott, Philadelphia, PA, 1997, 1054-1087.

2. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al.— New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst*, 2000, **92**, 205-216.
3. Frey C, Twoney P, Keehn R, et al.— Randomised study of 5-Fu and CCNU in pancreatic cancer. *Cancer*, 1981, **47**, 27-31.
4. Andersen JR, Friis-Moller A, Hancke S, et al.— A controlled trial of combination chemotherapy with 5-FU and BCNU in pancreatic cancer. *Scan J Gastroenterol*, 1981, **16**, 973-975.
5. Mallinson CN, Rake MO, Cocking JB, et al.— Chemotherapy in pancreatic cancer: results of a controlled prospective, randomised, multicenter trial. *Br Med J*, 1980, **281**, 1589-1591.
6. Palmer KR, Kerr M, Knowles G, et al.— Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. *Br Med J*, 1994, **81**, 882-885.
7. Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, et al.— Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol*, 1996, **7**, 593-600.
8. Kovach S, Moertel CG, Schutt AJ, et al.— A controlled study of combined 1,3-bis(2-chlorethyl)-1-nitrosurea and 5-fluoro-uracil therapy for advanced gastric and pancreatic cancer. *Cancer*, 1974, **33**, 563-569.
9. Moertel CG, Engstrom P, Lavin PT, et al.— Chemotherapy of gastric and pancreatic carcinoma : a controlled evaluation of combination of 5 fluorouracil with nitrosureas and lactones. *Surgery*, 1979, **85**, 509-513.
10. Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, et al.— Comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced gastric and pancreatic carcinoma. *JAMA*, 1985, **253**, 2061-2067.
11. Cullinan SA, Moertel CG, Wieand HS, et al.— A phase III trial on the therapy of advanced pancreatic carcinoma. Evaluations of the Mallinson regimen and combined 5-FU, doxorubicin, and cisplatin. *Cancer*, 1990, **65**, 2207-2212.
12. Rougier P, Ducreux M, Douillard JY, et al.— Efficacy of 5FU+Cisplatin compared to bolus 5FU in advanced pancreatic carcinoma: a randomised trial from the French Anticancer Centers Digestive Group. *Proc Asco*, 1999, **18**, Abstract 1050.
13. Burris H, Moore MJ, Andersen J, et al.— Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomised trial. *JCO*, 1997, **15**, 2403-2413.
14. Berlin J, Catalano P, Thomas J, et al.— A phase III study of gemcitabine in combination with 5-FU vs gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology group (ECOG) Trial. *Proc Asco* 2001, **20**, abstract 505.
15. Di Costanzo F, Sdrobolini A, Carlini P, et al.— Gemcitabine alone or in combination with 5-FU continuous infusion in the treatment of advanced pancreatic cancer: a GOIRC randomised phase II trial. *Proc Asco*, 2001, **20**, abstract 612.

16. Heinemann V, Wilke H, Mergenthaler HG, et al.— Gemcitabine and cisplatin in the treatment of advanced or metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol*, 2000, **11**, 1399-1403.
17. Philip PA, Zalupski MM, Vaitkevicius VK, et al.— Phase II study of gemcitabine and cisplatin in the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma. *Cancer*, 2001, **92**, 569-577.
18. Brodowicz T, Wolfram RM, Kostler WJ, et al.— Phase II study of gemcitabine in combination with cisplatin in patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic cancer. *Anticancer Drugs*, 2000, **11**, 623-628.
19. Copur MS, Ledakis P, Bolton M, et al.— Weekly Cisplatin and gemcitabine in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Proc Asco*, 2001, **20**, Abstract 619.
20. Oukkal M, Bouzid K, Mahfouf H, et al.— Gemcitabine and cisplatin in the treatment of locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma. *Proc Asco*, 2001, **20**, Abstract 2275.
21. Colucci G, Riccardi F, Giuliani F, et al.— Randomised trial of gemcitabine alone or with cisplatin in the treatment of advanced pancreatic cancer: a phase II multicenter study of the Southern Italy Oncology Group. *Proc Asco*, 1999, **18**, Abstract 961.
22. Louvet C, André T, Liedo G, et al.— Gemcitabine-oxaliplatin (GEMOX) combination in advanced pancreatic carcinoma: a Gercor multicenter phase II study. *Proc Asco*, 2001, **20**, Abstract 506.
23. Stathopoulos G, Rigatos G, Dimopoulos M, et al.— Front-line treatment of pancreatic carcinoma with gemcitabine in combination with irinotecan: preliminary results of a multicenter phase II study. *Proc Asco*, 2000, **19**, Abstract 1260.
24. Rocha Lima C, Savarese D, Bruckner H, et al.— Multicenter phase II trial of first line irinotecan and gemcitabine in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Proc Asco*, 2000, **19**, Abstract 1023.
25. Alfonso PG, Sancho J, Belon L, et al.— A phase II study of weekly irinotecan and gemcitabine as first line treatment in locally advanced or metastatic pancreatic cancer. GOTI Study Group. *Proc Asco*, 2001, **20**, Abstract 2328.
26. Gonzalez Cao E, Salgado E, Rodriguez J, et al.— Docetaxel with gemcitabine in metastatic pancreatic cancer. *Proc Asco*, 2001, **20**, Abstract 2274.
27. Van Laethem JL, Van Maele P, Polus M, et al.— Raltitrexed and gemcitabine in advanced pancreatic carcinoma: a Belgian multicenter phase II study. Submitted *Asco* 2002.
28. Reni M, Passoni P, Panucci MG, et al.— Definitive results of a phase II trial of cisplatin, epirubicin, continuous-infusion fluorouracil, and gemcitabine in stage IV pancreatic adenocarcinoma. *JCO*, 2001, **19**, 2679-2686.
29. Garnier C, Rebischung C, Chirpaz E et al.— Phase II study of a combination with leucovorin, 5-FU bolus and infusion, gemcitabine and oxaliplatin in locally advanced and metastatic pancreatic carcinoma. *Proc Asco*, 2001, **20**, Abstract 620.
30. Gjertsen MK, Buanes T, Rosseland AR, et al.— Intradermal Ras peptide vaccination with granulocyte macrophage colony-stimulating factor as adjuvant: clinical and immunological responses in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Int J Cancer*, 2001, **92**, 441-450.
31. Moore MJ, Hamm J, Eisenberg P, et al.— A comparison between gemcitabine and the matrix metalloproteinase inhibitor BAY 12-9566 in patients with advanced pancreatic cancer. *Proc Asco*, 2000, **19**, Abstract 930.
32. Lersch C, Van Cutsem E, Amado R, et al.— Randomised phase II study of SCH 66336 and gemcitabine in the treatment of metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *Proc Asco*, 2001, **20**, Abstract 608.
33. Abbruzzese JL, Rosenberg A, Xiong Q, et al.— Phase II study of Anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) Antibody Cetuximab (IMC-C225) in combination with gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Proc Asco*, 2001, **20**, Abstract 518.
34. Safran H, Ramanathan R, Schwartz J, et al.— Herceptin and gemcitabine for metastatic pancreatic cancers that overexpress HER-2/neu. *Proc Asco*, 2001, **20**, Abstract 517.

ABRÉVIATIONS

ADR : adriamycine
 AF : acide folinique
 BCNU : 1,3 Bis (2-Chloroethyl) -1 - NitrosoUrée
 CCNU : 1-(2-Chloroethyl)-3-Cyclohexyl-1-NitrosoUrée
 CCDP : cisplatine
 CPM : cyclophosphamide
 EORTC GI Group : European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group
 FNCLCC : Fédération Nationale Française des Centres de Lutte Contre le Cancer
 5-FU : 5-fluoro-uracile
 GEM : gemcitabine
 MMC : mitomycine C
 MTX : methotrexate
 NS : non significatif
 RECIST : Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
 STZ : streptozotocine
 VCR : vincristine
 EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
 VP16 : vepeside

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr M. Polus, Service d'Oncologie médicale, CHU, Sart Tilman, B35, 4000 Liège.